



TITLE:

Ubretidの神経因性膀胱に対する効果および血清 β -Glucuronidaseにおよぼす影響

AUTHOR(S):

近藤, 賢; 内藤, 政男; 杉浦, 啓之

CITATION:

近藤, 賢 ...[et al]. Ubretidの神経因性膀胱に対する効果および血清 β -Glucuronidaseにおよぼす影響. 泌尿器科紀要 1968, 14(2): 159-163

ISSUE DATE:

1968-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119833>

RIGHT:

Ubretid の神経因性膀胱に対する効果および 血清 β -Glucuronidase におよぼす影響

関東労災病院 泌尿器科

近 藤 賢
内 藤 政 男
杉 浦 啓 之

CLINICAL EVALUATION OF UBRETID ON NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION AND ON HIGH SERUM β -GLUCURONIDASE

Masaru KONDO, Masao NAITO and Keiji SUGIURA

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa
(Chief : Dr. M. Kondo, M. D.)

Clinical effects of Ubretid on neurogenic bladder dysfunction were evaluated by cysto-adaptometry. Oral administration of Ubretid 5mg daily for 3 weeks made the hypotonic and the hypertonic bladders to be normotonic in several cases. This is the noteworthy merit of Ubretid distinguished from bethanechol chloride, which could not alter the hypertonic bladder toward normotonic.

In many traumatic paraplegics (30 in 49), the serum β -glucuronidase activities were high, over 300 μ g/dl/hr. This finding was considered as a sign suggesting of abnormal sugar metabolism in this disorders.

By oral administration of Ubretid 5mg daily for a week the high serum β -glucuronidase activities in traumatic paraplegics were reduced to normal in many cases (7 in 12).

Diagnostic value of high serum β -glucuronidase in traumatic paraplegics, and therapeutic value to reduce the high serum β -glucuronidase to normal were still entirely unknown.

I 緒 言

排尿機序は非常に複雑であり、自律神経系と随意神経系の協同により行なわれ、副交感神経系が主役を演ずると考えられている。臨床的にも種々の機能的排尿障害に対しては副交感神経系の興奮剤あるいは遮断剤が使用され、相当の効果があることが知られている。

われわれは脊髓損傷に合併する神経因性膀胱の治療を行なうために、ビタミン剤や自律神経系薬剤の排尿筋に対する効果を検討してき

た^{1)~9)}。そうして前者としては Vitamin B₁, E, K₁ を、後者としては Bethanechol chloride, Propanthelin bromide あるいは diazepam を臨床的に使用し、それ相応の効果を挙げてきているが、未だ充分満足すべき状態とはいえない。

オーストリー窒素化学工業株式会社の化学薬剤研究所で開発され、Ubretid という市販名で販売されている薬剤は強力かつ長時間持続性のコリンエステラーゼ阻止作用をもつといわれ、副交感神経系の興奮作用があることから、ある

種の神経因性膀胱にはその効果を臨床的に期待できる。わが国においても既に東大¹⁰⁾、東北大¹¹⁾、名市大¹²⁾の泌尿器科教室において、排尿障害に対する Ubretid の効果が検討され、その臨床成績が報告されている。われわれも Ubretid を臨床的に試用する機会を得たので、もっぱら脊損患者に投与し、排尿筋におよぼす効果を Cystoadaptometry から検討してみた。

また副交感神経系の興奮作用をもつ Ubretid が血清 β -Glucuronidase 活性におよぼす影響を検討してみた。かかる相関関係を推定した理由は、次の4つの知見にもとづいている。すなわち(1)糖尿病においては高血糖、Insulin 低値で血清 β -Glucuronidase 活性高値であり、(2)正常者に noradrenalin を静注すると高血糖、Insulin 低値を示し、(3)それに Xylitol を静注すると血糖は正常値に低下し、Insulin は増加し、(4)膀胱癌患者や脊損患者に Xylitol を静注すると尿中 β -Glucuronidase 活性は低下する。

II Cystoadaptometry

支配神経の障害をうけた排尿筋におきる最も特徴的な変化は伸展に対する適応 adaption の能力の低下であるという知見¹³⁾¹⁴⁾にもとづいて、われわれは cystoadaptometry とよぶ検査方法を考案報告した³⁾⁶⁾⁷⁾。この方法は神経因性膀胱の排尿筋に対する薬剤の効果を検討するのに適している。そこでこの方法により Ubretid の排尿筋に対する効果を調べることにした。

脊損患者10例に Ubretid 5mg/日、分1で3週間経口投与し、投与開始直前と投与1週間および3週間に cystoadaptometry を行なった。

Cystoadaptometry の方法は別著³⁾⁶⁾⁷⁾を参照して頂きたいが、簡単に記せば、空虚な膀胱に液温 30°C の 3,000 倍モナフラシン液 100 ml を15秒間に注入し、注入後1～2分間の膀胱内圧の変動を記録する。そうしてこの操作を繰返し膀胱内容量を 100 ml ずつ段階的に増してゆくのである。

Ubretid の作用は持続性であるというので、遅効性であることを考慮し、投与3週間時の成績を、Bethanechol chloride 1週間の成績³⁾⁷⁾と比較してみた (Table 1)。

Table 1 膀胱内圧・膀胱容量と薬剤

膀胱内圧	膀胱容量	Bethanechol chloride		Ubretid	
		60mg/日 1w	30mg/日 1w	5mg/日 1年未満 7例	3w 1年以上 3例
		14例	7例		
↓	↑	0	0	0	2
→	→	0	0	4	1
↑	↓	14	7	3	0

受傷後1年未満の7症例においては膀胱内圧の増加、容量の減少が3例に認められ、残る4例には何の変化も認められなかった。受傷後1年以上の3症例においては2例に内圧の低下、容量の増加が認められ、残る1例には変化はなかった (Table 1)。すなわち受傷後1年未満の低緊張性膀胱に対しては内圧の増加、容量減少の効果を、1年以上経過した過緊張性膀胱に対しては内圧低下、容量増加の効果を Ubretid はもっていると考えることが出来る。

低緊張性膀胱に対する Ubretid の効果を示す cystoadaptometrogram を Fig. 1 に示す。Th₁₂ L_{1,2} 圧迫骨折をうけた30才男子である。投与前には 200 ml 注入で 20～40mmHg の内圧を示し、投与後には同量注

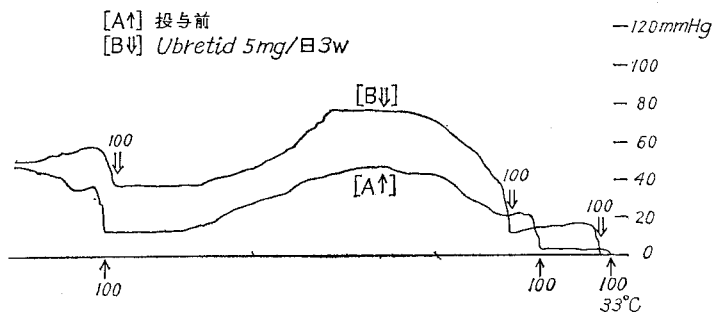


Fig. 1 Cystoadaptometrogram と Ubretid
Th₁₂ L_{1,2} 圧, 41.5.16., 30才.

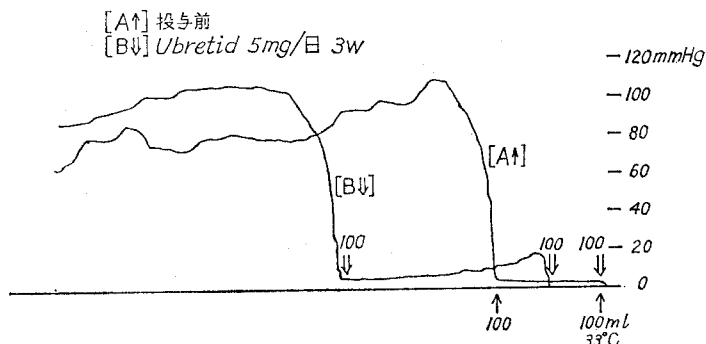


Fig. 2 Cystoadaptometrogram と Ubretid
Th₁₂ 庄, 1959.4.21., 33才.

入時に 80mmHg の内圧を示している。

過緊張性膀胱に対する Ubretid の効果を示す cystoadaptometrogram を Fig. 2 に示す。Th₁₂ 庄迫骨折を 6 年前にうけた 33 才男子である。投与前には 200 ml 注入直後に 100 mmHg 以上の内圧を示し、ネラトン周囲より注入液の流出をみた。投与後には 200ml 注入時にも 20mmHg 以下で、300ml 注入して内圧は 100mmHg をこし、ネラトン周囲よりの流出がはじまった。

以上の所見から Ubretid には Bethanechol chloride と同じような支配神経障害をうけた排尿筋の緊張を高める効果があると同時に、Bethanechol chloride には認められなかった過緊張状態の排尿筋を寛解する効果もあることが分る。このような Ubretid の効果は Vitamin K₁ の排尿筋に対する効果⁹⁾ と極めて類似している。

Ubretid 投与に伴う副作用としては、毎日 5 mg を 3 週間 15 症例に経口投与した成績からは、5 例 33% に軟便乃至下痢が認められた。しかしそれらは第 1～2 週に認められ、投与を継続したままで第 3 週には軽快消失しており、投薬を中止しなければならぬような症例はなかった。

以上のような所見および考察から Ubretid はあらゆる型の神経因性膀胱に投与を試みる価値があるといえよう。Bethanechol chloride の適応が低緊張性乃至正常緊張性膀胱に限られているのに比較して、Ubretid ははるかに広い適応をもった排尿障害治療薬ということが出来る。

Ⅲ 血清 β -Glucuronidase

緒言にも述べたように交感神経系の興奮作用をもつ noradrenalin で高血糖、低 Insulin という糖尿病と類似した状態がおきてくる¹⁵⁾ ならば、副交感神経系の

興奮作用をもつ Ubretid では血糖低下、Insulin 増加あるいは血清 β -Glucuronidase 低下という糖尿病と逆の状態がおきてくるのではなかろうかと考えた。

(1) 血清 β -Glucuronidase 活性測定方法：

血清 β -Glucuronidase 活性の測定方法は尿中 β -Glucuronidase 活性測定とほとんど同じである。両者を対比させて、血清の場合の異っている 3 点のみを挙げておくのに留めたい (Table 2)。すなわち検体は尿

Table 2 β -Glucuronidase 測定法

		(尿)	(血 清)
PMG	0.01M	0.1 ml	0.1 ml
Acetate buffer	pH 4.5	0.8 ml	0.7 ml
検体		0.1 ml	0.2 ml ← 遠沈 3,000rpm 40分
Incubation	37°C	24時間	24時間
Glycine NaOH buffer	pH 10.5	4.0 ml	4.0 ml
水		1.0 ml	1.0 ml
遠沈	3,000rpm 10分	—	10分
比色	550m μ	550m μ	550m μ
正常値 (生化研)	μ g/dl/hr	400 \pm 200	250 \pm 50

の場合 0.1 ml であるが、血清の場合には全血を 3,000 rpm で 40 分間遠沈して血清 0.2 ml を用いる。従って Acetate buffer は尿の場合 0.8 ml であるが、血清の場合には 0.1 ml すぎない 0.7 ml となる。また血清では Incubation 後に Glycine NaOH buffer を加えてから 3,000 rpm で 10 分間遠沈してから比色する。

(2) 脊損患者の血清 β -Glucuronidase：

脊損患者 49 例の血清および尿中 β -Glucuronidase 活性を検査した。尿は 24 時間尿について検査し、採血

は24時間尿採集終了時に行なった。

血清および尿中 β -Glucuronidase 活性の測定は第2表に示したごとく行なった。

東京生化学研究所の成績によれば β -Glucuronidase の正常値は血清の場合には $250 \pm 50 \mu\text{g/dl/hr}$ であり尿の場合の正常上限値は $600 \mu\text{g/dl/hr}$ といわれている。

脊損患者の血清 β -Glucuronidase 値をこの基準にもとづいて分類してみると、 $200 \sim 300 \mu\text{g/dl/hr}$ という正常値は49例中8例16%にすぎず、 $200 \mu\text{g/dl/hr}$ 以下の低値が1例で、残る40例81%はすべて $300 \mu\text{g/dl/hr}$ 以上という高値を示したことになる (Fig. 3)。

血清 β -Glucuronidase を尿中 β -Glucuronidase と同一人間において同時に比較してみると榊屋等¹⁶⁾によれば正常人では血清値は尿中値の約2倍であるといい、前述した東京生化学研究所の成績によれば逆に血清値が尿中値よりも低いことになる。

脊損患者における血清および尿中 β -Glucuronidase を比較してみると、血清値が尿中値より低い症例は49例中19例38% (Fig. 3 (A)+(B), Table 3) であり、そのうちの11例では尿中値は血清値の2倍以上の高値 Fig. 3 (A), Table 3) である。また血清値の方が尿中値よりも高値な症例は49例中30例61% (Fig. 3 (C), Table 3) である。

また β -Glucuronidase の血清値と尿中値を比較する場合、尿中 β -Glucuronidase 活性には尿路感染の有無が大きく関与するのではないかと考え、尿路感染

Table 3 Serum & Urinary β -Glucuronidase

	U. β -G-ase	S. β -G-ase	症例		尿中菌数 $10^3/\text{ml}$, 以下
(A)	2 以上	11	22%	38%	1
(B)	1 ~ 2	8	16%		0
(C)	1 以下	30	61%		11
計		49			

の有無を尿中菌数 $10^3/\text{ml}$ を境として判定してみた (Table 3)。尿中値の高いA群19例中1例5%、血清値の高いC群30例中11例36%が尿中菌数 $10^3/\text{ml}$ ないしそれ以下であった。従って尿路感染のある場合には尿中値が高い症例が多いといえよう。しかし血清値が高いC群30例中でも19例63%には尿路感染症が合併しているから、特定の細菌の感染あるいは感染菌の特定の時期でなければ尿中値は高くならず、単に尿路感染があるというだけでは尿中 β -Glucuronidase 活性に直接関係があるとは思えない。

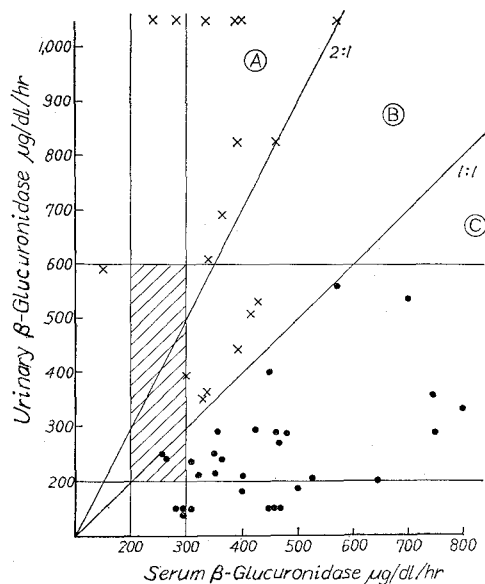
このような成績 (Fig. 3, Table 3) は脊損患者を正常者とみなせば、榊屋等¹⁶⁾の見解に組することになる。しかし脊損患者は単に脊髄に損傷をおこしただけの正常者とみなすべきではなく、全身的な糖質代謝に異常をおこしている異常者と考えねばならぬような所見がすでに得られている¹⁷⁾。従ってわれわれは東京生化学研究所の規準にもとづいて β -Glucuronidase の血清正常値は $200 \sim 300 \mu\text{g/dl/hr}$ と考えて、さらに検索をすすめてゆくことにした。そうすると脊損患者には血清 β -Glucuronidase が高値を示す症例が半数以上61%もあり、この所見は何らかの糖質代謝の異常が脊損患者に存在することを暗示するのではないかと考えさせる。

(3) 脊損患者の血清 Glucuronidase におよぼす Ubretid の影響

前項で検討したような特徴をもつ脊損患者14例に Ubretid 5 mg/日経口投与を1週間行ない、その前後に採血して、血清 β -Glucuronidase 活性の測定を行なった。

投与前の血清値が $300 \mu\text{g/dl/hr}$ 以上の高値例は14例中12例あった。Ubretid 投与1週間後の血清値は全般的に低下の傾向を示し、高値例12例中7例は $200 \sim 300 \mu\text{g/dl/hr}$ という正常値となった (Fig. 4)。

脊損患者の血清 β -Glucuronidase 活性が高値なこととは診断的に如何なる意味をもつか、また高い血清 β -Glucuronidase 活性を正常化することは治療的に如

Fig. 3 Serum & Urinary β -Glucuronidase

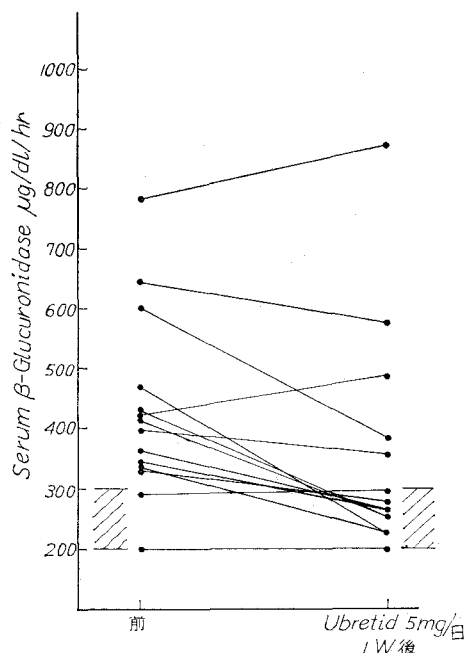


Fig. 4 Serum β -Glucuronidase と Ubretid

何なる意味をもつか、現在のところ全く不明という外ない。しかし副交感神経系興奮作用をもつ薬剤を投与すれば血清 β -Glucuronidase 活性が低下するのではないかという予想のもとに計画した今回の検索が、予想通りの成績をおさめたことは極めて興味あることといえよう。

もし血清 β -Glucuronidase 高値という所見の診断的意義が明らかとなり、またそれを正常化することの治療的価値が明らかとなれば、高値血清 β -Glucuronidase を正常化させる効果のある Ubretid はその適応をさらに拡大することになる。

IV 結 語

1. 脊損患者10例に Ubretid 5 mg/日、分1で3週間経口投与し、排尿筋に対するその効果を cystoadaptometry で判定した。

2. Bethanechol chloride は排尿筋の緊張を増強させる効果のみであったが、Ubretid はその緊張を増強する場合と寛解する場合がある。従って Ubretid の適応は脊損患者の全病期にわたる。

3. 副作用は軟便ないし下痢であるが、投薬中止の必要はなく、軽快消失した。

4. 脊損患者の血清 β -Glucuronidase は高値を示すことが多い。この所見は尿路感染症との間には密接な関係はないようであり、脊損患者の糖質代謝異常を示す所見と考えた方がよいようである。

5. 血清 β -Glucuronidase 高値の脊損患者に Ubretid を投与すると、血清 β -Glucuronidase は全般的に低下の傾向を示し、正常値にもどる例が多い。

6. Ubretid の血清 β -Glucuronidase 正常化の効果が如何なる治療的意義をもつかは不明である。

本稿の要旨は1967年10月、日本泌尿器科学会東部連合地方において発表した。本研究は当院薬剤部との共同研究「職業性膀胱癌研究」の一環として行なった。

V 文 献

- 1) 近藤・梶田・福島：臨床外科，**16**：331, 1961.
- 2) 近藤：日本医事新報，No. 2092 (39. 5. 30.) p. 17.
- 3) 近藤・内藤・河田・島野：日泌尿会誌，**55**：602, 1964.
- 4) 近藤・内藤・河田・島野：災害医学，**7**：508, 1964.
- 5) 近藤・内藤・島野：災害医学，**8**：36, 1965.
- 6) 近藤・内藤・島野：泌尿紀要，**11**：422, 1965.
- 7) 近藤：「神経因性膀胱の臨床」P.31, 医学出版社，東京，1965.
- 8) 近藤：Medicina，**4**：66, 1967.
- 9) 近藤：日本医師会医学講座（昭41年度），P. 566.
- 10) 新島・浅野：泌尿紀要，**13**：423, 1967.
- 11) 千葉・今林・五十嵐・指出・松村・佐竹：新薬と臨床，**16**：1368, 1967.
- 12) 岡・長谷川：泌尿紀要，**13**：42, 1967.
- 13) Arnold：J. Urol.，**82**：651, 1959.
- 14) Lapides, Friend, Ajemian & Reus：J. Urol.，**88**：245, 1962.
- 15) Personal communication
- 16) 榎屋・延永・加藤：最新医学，**16**：70, 1961.
- 17) 近藤・内藤・杉浦：印刷中

(1967年12月27日 特別掲載受付)